

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 - N° 85

Le Traitement du Lupus Erythémateux disséminé par les Antimétabolites

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Jeudi 4 Juin 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Serge KNEZYNSKI

né le 10 Août 1932 à LYON 4^e (Rhône)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON
1964

Le Traitement
du Lupus Erythémateux disséminé
par les Antimétabolites

**Le Traitement
du Lupus Erythémateux disséminé
par les Antimétabolites**

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Jeudi 4 Juin 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Serge KNEZYNSKI

né le 10 Août 1932 à LYON 4^e (Rhône)



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE Membre de l'Institut
Doyen Honoraire	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Doyen	M. J.-F. CIER
Assesseur	M. M. LEVRAT
Assesseur	M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique Urologique	MM. CIBERT
Physique Biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY
Pharmacie galénique	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du travail	BOURRET
Clinique médicale A	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale C	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL
Clinique carcinologique	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARIET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-Pathologie des voies respiratoires	GALY
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique endocrinologique	GUINET
Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique stomatologique	FREIDEL
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	MARION Joseph
Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Histologie et embryologie	DUMONT Louis
Chimie	PERROT
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	PERRIN J.
Clinique de Chirurgie Cardiaque	MICHAUD Pierre
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X....
Biologie médicale et pharmacodynamie	X....

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Bactériologie	BERTOYE
Chimie générale pharmaceutique	COLLET
Neuro-chirurgie	MENSUY
Clinique de pédiatrie	SARROUY
Climatologie	LACROIX
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Médecine générale	REVOL
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Anatomie pathologique	FEROLDI
Physique biologique	MORET

Maitres de Conférences Agrégés

Chimie biologique	MM. CREYSSSEL Roger
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Electro-Radiologie	PINET
Botanique et cryptogamie	ODDOUX
Chimie analytique	de SOLLIERS
Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	DESPIERRE
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT
Chirurgie générale	DESCOTES
Pathologie expérimentale	JOUVET
Physique biologique	PEYRIN
Anatomie pathologique	TOMMASI
Electro-radiologie	BUFFARD
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE
Stomatologie	de MOURGUES François
Maladies infectieuses	NAUSSAC
Chirurgie générale	REBOUILLAT
Pédiatrie	ROMAGNY
Médecine générale	DELAHAYE J.-P.
Anesthésiologie	DELEUZE R.
Electroradiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD M.
Anesthésiologie	MICHEL
Pédiatrie et puériculture	FRANCOIS
Chirurgie générale	MICHOULIER
Dermatologie	COLOMB
Médecine générale	LAMBERT
Médecine générale	FRIES
Pédiatrie	GILLY

Maitres de Conférences Agrégés Stagiaires

Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Anatomie	BOUCHET
Hématologie	FAVRE-GILLY
Histologie et embryologie	GIROD
Chimie biologique	GRAS
Chimie analytique	MALLEIN
Hygiène	RIFFAT
Biologie médicale et Pharmacodynamie	FAUCON
Physiologie	FLANDROIS
Bactériologie	VIALLIER-RAYNARD

Agrégés en Exercice

Obstétrique	MM. BURTHIAULT
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX
Chirurgie générale	GUILLEMIN
Chirurgie générale	JAUBERT de BEAUJEU
Chirurgie générale	MARION Pierre
Médecine générale	PLAUCHU
Médecine générale	PONT
Chirurgie générale	SAUTOT
Médecine générale	TRAEGER
Médecine générale	VIGNON
Ophthalmologie	BONAMOUR
Médecine légale	COLIN
Dermatologie	COLOMB
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges
Médecine générale	DEVIC
Obstétrique	DUMONT Martial
Urologie	DURAND
Chirurgie générale	FRANCILLON
Chirurgie générale	SAUBIER
Neuro-Psychiatrie	SCHOTT
Neuro-chirurgie	ALLEGRE
Electro-Radiologie	CHASSARD
Orthopédie	FAYSSE
Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD
Médecine générale	GARDE
Ophthalmologie	HUGONNIER
Pneumo-phthisiologie	KALB
Médecine générale	LARBRE
Chirurgie générale	MARET
Médecine générale	MORNEX
Médecine générale	NORMAND
Médecine générale	PERRIN André
Pédiatrie et puériculture	BETHENOD
Stomatologie	DUMAS
Médecine générale	FRIES
Obstétrique	GARMIER
Médecine générale	NOEL
Médecine générale	ROBERT
Orthopédie	SCHNEPP

Examineurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur THIERS

Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé BERTHENOD

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET



A MES PARENTS

Que ce travail leur apporte le témoignage de mon attachement et de mon admiration.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU PERE, LE DOCTEUR G. LEORAT

C'est avec lui que j'ai pris mes premiers contacts avec les malades. Son amabilité, sa patience et sa sagesse nous auront à tout jamais marqué.

A MES SŒURS, A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE ET A MA BELLE FAMILLE

A MADELEINE

A MURIEL

A SOPHIE

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES D'ETUDES

A notre Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

Professeur de Clinique Dermatologique

Nous avons passé dans son service six mois très enrichissants. La sûreté de son diagnostic, sa grande expérience, ses intuitions pertinentes, l'élégance de son enseignement en font un maître inoubliable. Il nous a beaucoup obligé en acceptant de nous juger.

Nous lui en exprimons toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé BERTHENOD

Ils ont bien voulu accepter d'être nos juges.
Nous leur exprimons toute notre reconnaissance
et notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET

Ce travail est le sien. Il nous a confié le sujet
et nous a guidé tout au long de ce travail.

« Le plus grand sacrifice qu'on puisse faire est
le sacrifice du temps. » (Plutarque).

Nous en avons souvent abusé, qu'il veuille
bien nous en excuser.

Nous lui en devons une vive reconnaissance.

PREMIERE PARTIE

LES BASES THEORIQUES ET PRATIQUES DE L'UTILISATION DES ANTIMETABOLITES DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

1) Le L.E.D. est une maladie avec autoimmunisation (références 1 à 7).

Dans la nature du L.E.D. jouent des phénomènes immunologiques, prouvés par l'existence dans le sérum des malades atteints de L.E.D. de toute une série de substances réagissant avec des constituants nucléaires et décelées par des méthodes immunologiques.

Le processus lésionnel initial serait une dégradation nucléaire, peut-être une dépolymérisation de l'acide désoxydribonucléique du noyau des cellules conjonctives. Cette dégradation serait le résultat d'un choc antigène-anticorps dont l'un des autoanticorps au moins est identifié, à savoir le facteur de Haserick et dont l'antigène est la substance nucléaire.

Le L.E.D. entre dans le cadre des maladies avec anticorps, anticorps qui peuvent apparaître soit spontanément, (apparition primaire d'autoanticorps), soit après une modification structurale des antigènes à la suite d'une agression physique, chimique, microbienne ou virale.

L'immunofluorescence a permis de localiser, sur coupes, les anticorps antinucléaires. Cette localisation est spécifique des anticorps sur l'antigène correspondant, mais signifie pas que cette réaction soit cytotoxique. En effet, la présence de ces anticorps n'est

Lire désormais pour L.E.D. : lupus érythémateux disséminé.

pas suffisante pour affirmer que le L.E.D. est une maladie par auto-anticorps. Le doute le plus grave que l'on peut faire peser sur le sens pathogène des anticorps tient de l'impossibilité actuelle de démontrer leur action nocive sur l'organisme.

Dans chaque maladie expérimentale par autoimmunisation, on a essayé d'obtenir le transfert de la maladie à un animal sain par des injections de sérum d'un animal autoimmunisé, riche en anticorps circulants et ces essais ont été pratiquement toujours un échec.

Est également contre le rôle pathogène des anticorps, l'absence de toute manifestation pathologique chez les enfants nés d'une mère atteinte de lupus et dans le sérum desquels on trouve cependant des facteurs antinucléaires pendant plusieurs semaines.

Le rôle actuel attribué aux anticorps serait donc seulement d'être le témoignage d'un processus immunologique qui se déroule à l'échelon cellulaire.

2) Conception actuelle des maladies avec autoimmunisation. Déductions thérapeutiques. (références 8 à 13).

Les récents travaux en immunologie font apparaître le thymus comme l'organe immunologique primordial.

Son rôle est différent de ceux de la rate et des ganglions lymphatiques, puisqu'il ne produit pas d'anticorps. Mais les cellules thymiques sont douées d'une compétence immunologique potentielle. Les cellules qui ont une différenciation lymphoïdes se transforment en cellules lymphoïdes dans le thymus, puis gagnent des zones spécifiques de différenciation dans la rate et là, constituent des foyers cellulaires qui produisent des anticorps.

Burnet a développé la théorie clonale de l'immunité et l'a étendue aux maladies par autoimmunisation.

Dans l'organisme se différencient très tôt des cellules immunitaires et elles seraient chargées d'une mission particulière ; cette mission, chaque cellule la transmettrait à ses descendantes en leur conférant de ce fait une activité immunitaire vis à vis d'un ou plusieurs types d'antigènes ; ainsi s'élaborent des lignées qui émigraient dans l'organisme.

Ce sont des cellules « engagées ». Lorsqu'une de ces cellules rencontre l'antigène correspondant, aussitôt elle réagit, se multiplie et chaque nouvelle cellule fabrique des anticorps spécifiques.

Pour expliquer l'absence de réaction contre les propres tissus de l'organisme, Burnet a supposé que les cellules immunitaires sont inhibées ou détruites quand elles rencontrent l'autoantigène qui leur correspond. Ce contrôle se ferait très tôt et serait assuré par le thymus.

Les premiers antigènes avec lesquels les cellules vont se trouver en présence sont précisément des constituants de l'organisme, et sont éliminés, les immunocytes qui leur correspondent. La suppression de ces cellules interdites « forbidden clones » et la survivance des clones prédestinées se feraient donc très tôt à l'échelon cellulaire et sous le contrôle du thymus.

Les maladies avec autoanticorps tireraient leur origine dans l'activité anormale du thymus. Le trouble initial serait une altération d'ordre génétique portant sur certaines lignées lymphocytaires, immunologiquement compétentes, les rendant insensibles au contrôle normal du thymus et aboutissant à la naissance d'une lignée cellulaire ayant le pouvoir de réagir à un antigène présent dans le thymus et par hypothèse à un constituant de corps, ce qui traduit la sensibilisation à tel ou tel constituant de l'organisme.

La thérapeutique antimittotique par les antimétabolites trouverait ainsi sa place dans le but de détruire ou d'inhiber partiellement ou totalement, passagèrement ou durablement les clones cellulaires formateurs d'anticorps.

3) Inhibition de la production des anticorps par les antimétabolites. (références 14 à 20).

L'inhibition de la production des anticorps peut apparaître spontanément ou être produite artificiellement par les rayons X, la cortisone et les antimétabolites ; les travaux expérimentaux sont nombreux. Bukantz empêche la formation d'anticorps anticheval, en injectant du sérum de cheval à des lapins traités par une moutarde azotée : la méthyl-bis (β chloroéthyl) amine.

Des rats traités préalablement par cette moutarde azotée ne présentent plus le phénomène de Schwartzmann lorsque l'on réinjecte un filtrat de bacilles, 24 heures après une première injection.

L'administration préalable de moutarde azotée à des rats leur évite, du moins pour certains, de développer une néphrite toxique due à l'injection de sérum néphrotoxique.

Schwartz a montré expérimentalement l'action de la mercaptopurine qui peut abolir la réponse anticorps vis à vis d'un antigène purifié.

En l'occurrence il injectait 50 mg intramusculaire d'albumine bovine cristallisée, 3 fois par semaine, pendant 2 semaines et administrait 6 mercaptopurine à la dose de 3 mg par kg de poids et par jour en différents temps par rapport à l'injection d'antigène et il pratiquait le dosage des anticorps.

Quand on donne simultanément de la 6 mercaptopurine avec l'antigène, la formation d'anticorps est profondément diminuée, plus faiblement si la MP est donnée avant et il n'y a aucun effet quand la 6 MP est donnée au maximum de la stimulation antigénique.

4) Essai d'application aux maladies avec autoimmunisation en dehors du L.E.D.

a) Maladies diverses (références 21 à 31).

Certains auteurs considèrent les glomérulonéphrites et le syndrome néphrotique primitif comme proches l'un de l'autre, tous deux dépendant de la même maladie immunologique.

Dans les néphropathies glomérulaires aiguës l'origine streptococcique n'est plus mise en doute, l'autoimmunisation serait liée à l'action antigénique d'un complexe formé par l'union d'un produit soluble d'origine streptococcique et de protéines rénales.

En 1949, Baldwin et Chasis injectent de la méthyl-bis (β chloréthyl) amine (cariolysine) par voie intraveineuse et mélangée à du sérum glucosé isotonique. Il obtint une rémission mais 2 échecs.

Dans un autre essai, Chasis utilise la même moutarde à la dose de 0,4 mg par kg de poids chez huit malades atteints de gloméronephrite qui durait depuis 5 à 32 mois. La moutarde fut essayée 28 fois, soit 3 à 4 cures par malade. L'albumine regressa 25 fois pendant une durée de 3 à 13 jours chez 6 malades il y eut une diurèse marquée se traduisant par une chute de poids et chez 3 malades les œdèmes disparurent.

Le syndrome néphrotique fut l'objet de nombreux essais. Kelley et Taylor avec une moutarde azotée à la dose de 0,4 mg par kg de poids obtinrent sur 13 malades, 9 reprises de la diurèse mais seulement 2 disparitions de la protéinuries. Taylor, avec la même moutarde azotée chez 10 malades, obtint 7 fois la disparition des œdèmes, 2 fois celle de la protéinurie et 5 fois une baisse de l'albuminurie.

Grennmann préconise l'association d'ACTH et de moutarde azotée en fin de traitement.

West utilise également les moutardes azotées en fin de traitement hormonal. Dans 11 cas sur 12, il obtint 11 fois la disparition de l'albumine.

Nava et Chini traitèrent 6 cas de glomérulonéphrite et pensent que le traitement peut faire diminuer les œdèmes, baisser la tension et améliorer la diurèse, mais les résultats sont moins bons et il peut même y avoir une aggravation dans les GN avancées avec rétention azotée

De nombreux auteurs ont traité avec des antimétabolites des anémies hémolytiques.

Les moutardes azotées ont une action lytique sur certaines cellules formatrices d'anticorps. Elles sont réservées aux cas où la corticothérapie n'obtient pas une rémission complète et durable de la maladie.

b) Greffes (références 32 à 36).

La greffe d'un tissu se comporte comme l'apport d'un antigène auquel l'organisme répond par la production d'anticorps, d'où la naissance d'un conflit antigène-anticorps qui entraîne le rejet de la greffe. Les auteurs ont essayé d'utiliser les antimétabolites pour inhiber cette formation d'anticorps et permettre une tolérance plus longue de la greffe.

Des résultats expérimentaux furent encourageants.

(En outre, Schwartz R. chez les lapins, a montré que le rejet de la greffe est normalement de 6 à 8 jours. Il est porté à 14-18 jours avec 10-12 mg par kg par jour de 6 MP).

Ils ont permis des essais cliniques portant sur la transplantation des greffes cutanées et des greffes rénales.

Dans les greffes de reins, Muray a montré que l'administration le soir de l'intervention d'azathiopurine 6 (1 méthyl 4 - nitro 5 imidazolyl thiopurine) à la dose de 200 mg par jour (4 mg par kg de poids) permettait de prolonger de façon notable la tolérance de l'organisme greffé (plusieurs mois).

Les différentes biopsies rénales faites après le traitement montrent une diminution de l'infiltration cellulaire. On ne sait pas si cela représente la lyse et la destruction des cellules anticorps ou une diminution de la production de ceux-ci et qui ne pourrait suppléer celles détruites spontanément à l'endroit de la greffe.

Cette technique semble actuellement devenue d'utilisation courante pour augmenter la tolérance immunologique des sujets ayant reçu la greffe d'un rein provenant d'un individu autre qu'un jumeau homozygote. Elle complète l'irradiation totale préalable et serait peut-être susceptible de la suppléer.

Si l'on cherche à résumer les faits acquis avec une forte probabilité qui se dégage du rappel des travaux ci-dessus évoqués, 3 points peuvent être soulignés :

— Des auto-anticorps sont constamment retrouvés au cours du L.E.D.

— Expérimentalement, les antimétabolites sont susceptibles chez l'animal d'inhiber la production des anticorps naturels produits par des stimuli antigéniques variés.

— Les antimétabolites ont été utilisés avec une certaine efficacité au cours de maladies humaines dans lesquelles interviennent certainement ou hypothétiquement des conflits antigène-anticorps.

Les considérations résumées dans le chapitre précédent expliquent que l'on ait pu tenter d'utiliser l'action des antimétabolites pour le traitement des L.E.D.

Nous allons maintenant envisager successivement les résultats que nous avons personnellement obtenus et ceux que nous avons relevés dans la littérature au cours de ces tentatives.

DEUXIEME PARTIE

ESSAIS DE TRAITEMENT DU L.E.D. PAR LES ANTIMETABOLITES

I - Contribution personnelle.

Nous rapportons trois observations de malades atteints de L.E.D. qui furent traités à plusieurs reprises, chacun dans le service du Professeur Ag. THIVOLET, service de dermatologie de l'hôpital de l'Antiquaille, par la 6 mercaptopurine par voie orale et sous surveillance hématologique. Nom du commerce purinéthol - comprimés dosés à 50 mg.

OBSERVATION N° 1.

Monsieur BER... Joanny - Observation n° 62.

Il s'agit d'un homme de 38 ans (né le 13 février 1925), chauffeur-livreur de charbon de son état, qui présente une lupo-érythématoviscérite objectivée par des manifestations cutanées et rénales.

Aucun antécédent héréditaire, dans ses collatéraux, un oncle aurait eu une lésion cutanée de type lupus érythémateux sur les joues et une sœur aurait du psoriasis. Il est marié, sa femme et ses enfants sont en bonne santé. Il n'a pas d'antécédent pathologique, mis à part un éthylysme avoué, important et ancien.

L'affection a débuté en 1946 par des lésions cutanées eczématiformes sur les bras et la face. Une biopsie n'avait pas montré de lésions histologiques caractéristiques et un traitement autohémothérapique avait amené une rémission sensible.

De 1946 à 1960 sur fond permanent de lésions érythémateuses du visage et des bras se développent 2 à 3 poussées évolutives cutanées plus étendues qui disparaissent d'elles-mêmes.

Il est vu en février 1960 lors d'une poussée évolutive bulleuse pratiquement généralisée dont l'aspect fait discuter et éliminer le syndrome de Sénéar-Usher, le pemphigus congénital de Gougerot-Hailly, la maladie de Darier bulleuse et la maladie tri-symptomatique de Gougerot et évoque une collagénose pemphigoïde. Les biopsies cutanées pratiquées en février et en avril 1960 au niveau des bulles et des ulcérations montraient une infiltration typique du lupus érythémateux. Cette poussée bulleuse va s'atténuer avec un traitement associant la triamcinolone et la nivaquine.

Il est revu en octobre 1960 avec un état cutané stationnaire pour surveiller une petite abuminurie découverte lors de la poussée évolutive précédente. Celle-ci est retrouvée au taux de 0,30 g, l'urée sanguine est normale ainsi que le compte d'Addis qui n'est pas perturbé.

La ponction biopsie rénale pratiquée le 30-11-60 révéla une atteinte importante de type néphropathie membraneuse. Il est sur le plan clinique bien stabilisé par le Quinercyl.

Il est à nouveau hospitalisé en février 1961 lors d'une poussée avec température à 39°, une V.S. à 30 % avec d'une part l'aspect de Lupus érythémateux subaigu (érythème, hyperkératose et atrophie associée à des remaniements pigmentaires leuco-mélanodermiques) et d'autre part des éléments érythémateux en cocardes rappelant l'érythème polymorphe.

Il est traité avec de l'ACTH qui amène une rémission partielle.

Il fait une nouvelle poussée en décembre 1961 sous traitement au Quinercyl et doit être réhospitalisé en janvier 1962 avec état fébrile, V.S. autour de 30 %, albuminurie à 0,30 g. Il est remis à la Nivaquine.

En somme ce malade présentait une lupo-érythémato-viscérinite subaiguë dont l'évolution était marquée par de petites poussées en particulier cutanées, avec une atteinte rénale plus importante sur le plan anatomo-pathologique que sur le plan clinique. Le diagnostic de lupus aigu disséminé a été porté d'une part sur la découverte de lésions rénales indiscutables à la fonction biopsie et d'autre part sur la présence dans le sang d'anticorps antinucléaires à un taux de 1/64 le 13-6-1962, toujours présents aux nombreux examens ultérieurs malgré l'absence de cellules L.E. de Hargraves.

Premier essai de traitement avec la Mercaptopurine (Purinéthol)

• Séjour dans le service du 13-6-1962 au 13-7-1962. A l'entrée le malade présentait sur le plan cutané une poussée de placards érythémateux sur le visage et sur le bras et sur le plan biologique température à 38°5, V.S. à 37 % et albuminurie à 0,55 g.

Le traitement avec le Purinéthol commence le 14-6-62 à la dose de 3 comprimés par jour jusqu'au 5-7 compris, puis 2 comprimés par jour du 6-7 au 12-7, enfin 1 comprimé le 13-7, soit une dose totale de : 4.050 mg (81 comprimés à 50 mg).

On note le 30-6 soit au 16° jour du traitement sur plan subjectif que le malade affirme se sentir mieux qu'il n'a été depuis longtemps, et sur le plan objectif que les lésions cutanées, si elles se sont progressivement améliorées depuis le début comme lors de chaque séjour d'ailleurs, depuis 2 à 3 jours cette amélioration s'est accentuée et précipitée. Sur le plan biologique la fièvre a disparu, l'albuminurie est descendue à 0,30 g mais la V.S. est à 38 %.

On arrête le traitement le 13-7. Le malade quitte le service puis est revu à la consultation le 19-7. On note une disparition à peu près complète de l'érythème, évidemment sans modification de l'atrophie et de la dépigmentation.

RESULTATS

Sur le plan subjectif et cutané : excellent

Sur le plan biologique :

la V.S. n'est pas diminuée, au contraire elle augmente

le 14-6	37 %
le 20-6	38 %
le 2-7	47 %
le 7-7	50 %

l'albuminurie disparaît

le 14-6	0,55 g
le 26-6	0,30 g
le 6-7 :	
le 11-7 :	
non retrouvée	

le taux d'urée redevient normal

le 19-6	0,55 g
le 2-7	0,24 g

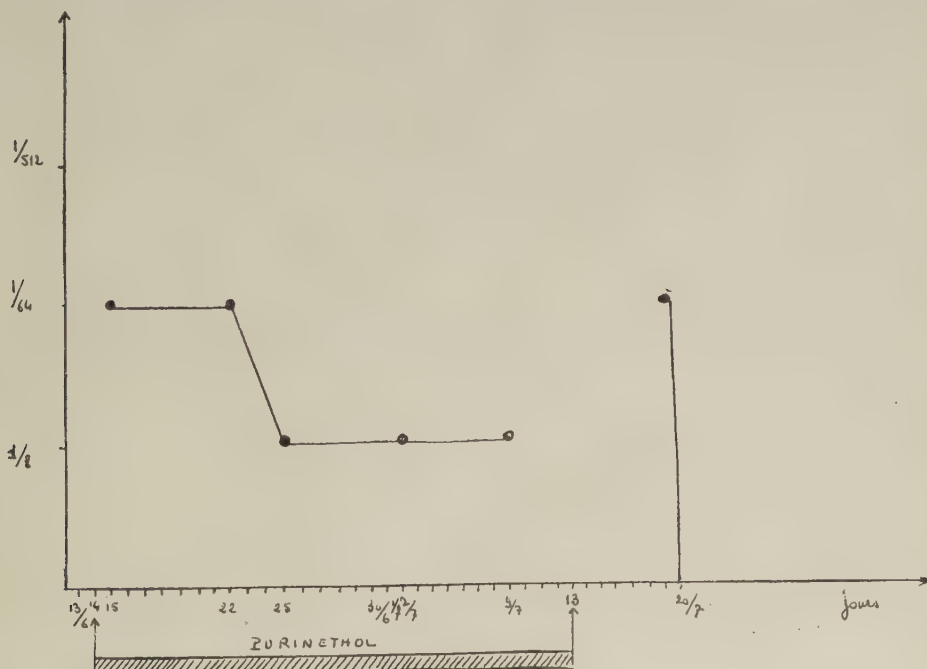
Surveillance hématologique : on note une baisse régulière des leucocytes, leur taux passant de 7.000 le 19-6, à 3.300 le 19-7.

L'électrophorèse n'est pas modifiée : on note même une augmentation des gamaglobulines.

	Albumine	α_1	α_2	β	γ
le 14-6	49	2,9	14,6	15,4	18,1
le 10-7	44	3,7	14	12,3	26

Dosage des anticorps antinucléaires :

le taux initial était : positif à 1/64, il tombe à positif à 1/8
taux d'anticorps :



Deuxième essai de traitement avec le Purinéthol.

Traitement ambulatoire qui débute le 2-8-62 car le malade est en rechute depuis 2 jours avec un érythème très diffus.

La V.S. est à 47 %, l'albumine est à 0,25 g, le dosage des anticorps est positif à 1/512, leucopenie à 2.900.

On reprend le Purinéthol : 1 comprimé 1/2 par jour.

Il est revu le 11-8 soit après 9 jours de traitement en admettant qu'il ait commencé le 2-8 et n'ait rien pris le 11-8, soit une dose total de 675 gm (13,5 comprimés à 50 mg).

Résultat : l'état cutané n'est plus aussi érythémateux
le taux des anticorps reste positif à 1/512

On arrête le Purinéthol et on passe au Cortancyl 4 comprimés à 5 mg par jour.

Le 15-9 rechute cutanée importante sous Cortancyl mais le malade n'avait pris par erreur que 4 comprimés à 1 mg par jour
le taux des anticorps est positif à 1/64
les gamaglobulines sont augmentées : 23,1

Le 11-10 le malade a suivi correctement le traitement au Cortancyl
Les lésions cutanées ont pâli mais moins nettement qu'avec le Purinéthol. Traces d'albumine, le taux d'anticorps est positif à 1/64, l'électrophorèse est normale. On continue le Cortancyl.

Le 15-11 l'état cutané est inchangé. On donne 5 comprimés par jour de Triamcinolone pendant 15 jours.
la V.S. est à 12 %, traces d'albumine, le taux d'anticorps est positif à 1/64
à l'électrophorèse : légère augmentation des α_2 (10,4)

Troisième essai de traitement au Purinéthol.

Le-12-1962 légère poussée cutanée.

On reprend le Purinéthol à la dose de 2 comprimés 1/2 par jour pendant 10 jours et on va le continuer en diminuant progressivement la dose jusqu'au 23-2-63, soit :

du 1-12-62 au 20-12-62 : 2 comprimés 1/2 par jour

du 21-12-62 au 3-1-63 : 2 comprimés par jour

du 4-1-63 au 15-2-63 : 1 comprimé 1/2 par jour

du 16-2-63 au 23-2-63 : 1 comprimé par jour,

soit une dose totale de 5.050 mg (101 comprimés à 50 mg)

Résultat : Les lésions cutanées ont commencé à pâlir 12 jours après le début de traitement et progressivement auront disparu complètement le 26-2-63. Il ne persistera que quelques plaques peu nombreuses sur le visage.

La V.S. n'est pas modifiée, elle va au contraire s'élever :

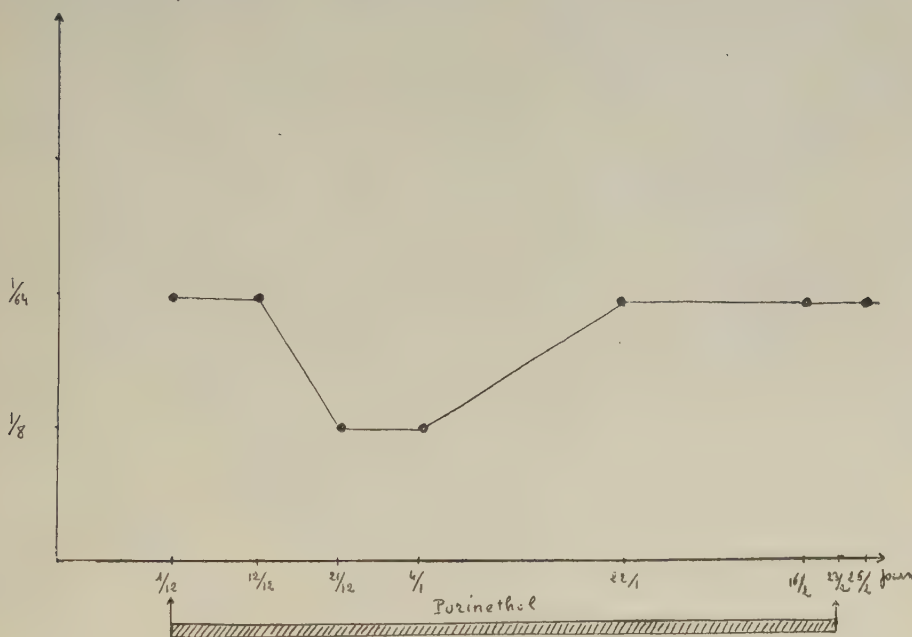
le 1-12	35 %
le 13-12	50 %
le 21-12	53 %
le 22-1	47 %
le 16-2	50 %

L'albuminurie va disparaître.

Les électrophorèse sont pratiquement normales.

Dosage des anticorps antinucléaires

taux d'anticorps



On repasse au Cortancyl 25 mg par jour puis 20 mg par jour. L'état cutané reste amélioré mais la V.S. reste élevée à 50 % et le taux d'anticorps est positif à 1/64.

Le 18-4-63 reprise de l'érythème du visage et des bras, réapparition de l'albuminurie sous Triamcinolone 20 mg par jour. V.S. 45 % le taux des anticorps est positif à 1/8 à l'électrophorèse on note une augmentation des β globulines (17,8) et des gamaglobulines (20,1).

Le 2-7-63 Il a continué la Triamcinolone 25 mg par jour sans arrêt et sans invident mais les lésions cutanées n'ont pas réagi. Il persiste un érythème très diffus sur le visage, le décolleté et les membres supérieurs.

OBSERVATION N° 2

Madame PAS... Janine - Observation n° 660

Il s'agit d'une femme de 34 ans (née en 1929), sans antécédents héréditaires, collatéraux et familiaux notables. Elle a présenté une acrocyanose à l'âge de 16 ans et des arthralgies non étiquetées à 24 ans.

La lupo-érythémato-viscéríte semble débiter à 31 ans par une pleuro-péricardite dont l'étiologie ne fut pas précisée, en particulier la recherche de cellules de Hargraves fut négative.

En avril 1960 elle présenta une éruption lupique caractéristique siégeant à la face. A partir de cette époque elle fut traitée par les corticoïdes pratiquement sans interruption jusqu'en mai 1962.

Elle fit, par ailleurs, un zona ophtalmique droit, grave, ayant entraîné une opacification de la cornée nécessitant ultérieurement une greffe, complication vraisemblablement aggravée par la corticothérapie.

En septembre 1961 elle présente un érythème lupique du visage, un œdème de la face et des mains, une splénomégalie.

Le dosage des anticorps antinucléaires est positif à un taux de 1/512.

En mai 1962, sous traitement par les corticoïdes, elle se présente en mauvais état général avec fièvre à 39° sans amélioration des signes cutanés, avec des arthralgies primant aux coudes et aux épaules bloquant ces articulations et entraînant une impotence fonctionnelle presque totale. La mobilisation passive reste cependant possible. L'examen montre une splénomégalie importante, hypergamaglobulinémie (28,6) à l'électrophorèse. Pas de protéinurie, pas de leucopénie nette.

A l'entrée dans le service, le 5-6, la malade est très asthénique ; aux lésions cutanées et aux arthralgies s'ajoutent des myalgies.

La température est à 39°, la V.S. à 45 %, le taux des anticorps est positif à 1/512, les globules blancs sont à 4.800.

1er Traitement au Purinéthol du 23 mai au 19 juillet 1962

On donne à la malade par jour :

du 23-5 au 26-6 : 2 comprimés 1/2

du 28-6 au 30-6 : 2 comprimés

du 1-7 au 19-7 : 2 comprimés 1/2

soit 7.050 mg (141 comprimés à 50 mg).

Après 40 jours de traitement l'état général s'est bien amélioré avec prise de poids de 1,250 kg. L'asthénie n'a pas disparu mais est moins importante. Les lésions cutanées sont moins érythémateuses. L'œdème des doigts a diminué mais persiste. Ont disparu les myalgies et les arthralgies avec déblocage progressif des articulations : la mobilisation active est retrouvée.

Les clochers de température sont supprimés, la V.S. a diminué.

La malade quitte le service le 27-6, est suivie ensuite à la consultation.

Le 19-7 on arrête le traitement, les globules blancs sont au nombre de 3.200. L'asthénie a disparu, l'état cutané s'est encore amélioré, seul persiste un discret œdème des doigts.

La V.S. s'abaisse progressivement

le 30-5	45 %
le 7-6	40 %
le 13-6	35 %
le 15-6	30 %
le 22-6	22 %
le 30-6	22 %

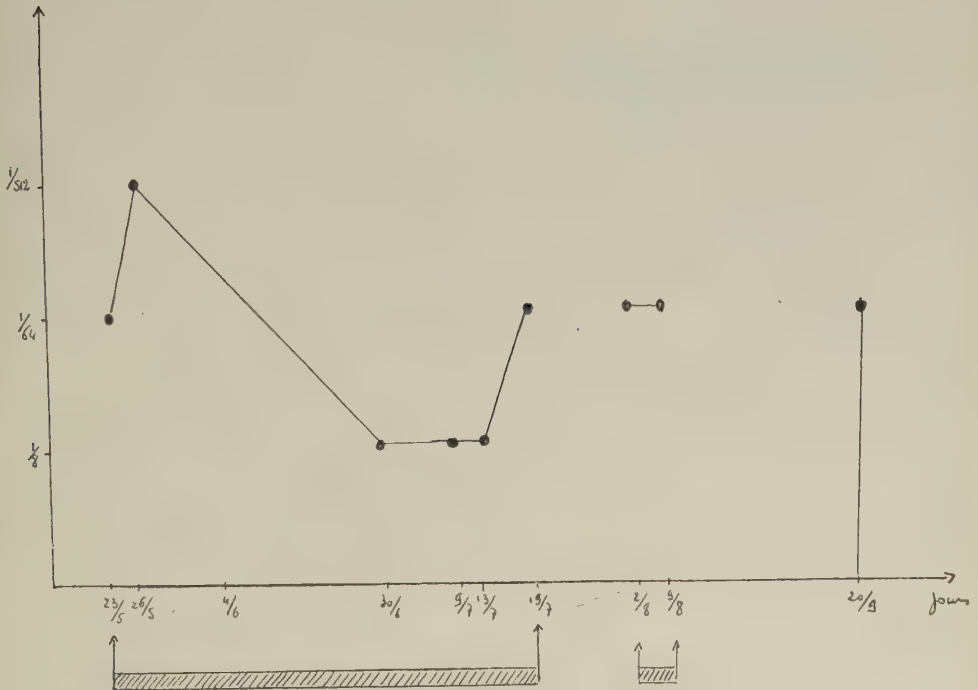
A l'électrophorèse, les gamaglobulines baissent :

	Albumine	α_1	α_2	β	γ
le 2-7	48,9	2,8	7	10,3	31
le 19-7	50,5	3	10,6	10,8	25,1

Dosage des anticorps antinucléaires.

Traitement du 23-5 au 19-7 et du 2-8 au 9-8

Taux d'anticorps



2ème Traitement du 2-8 au 9-8 1962

Le 22-7, soit 3 jours après l'arrêt du traitement, la malade présente au niveau des jambes une poussée évolutive très atténuée qui s'accroît le 28-7 et s'étend au visage, en particulier autour de l'œil gauche et sur la paupière inférieure droite,

mais cette poussée n'est pas fébrile. La malade n'est pas asthénique mais se plaint de quelques douleurs peu nettes dans les doigts.

Le taux d'anticorps est positif à 1/64.

On reprend le Purinéthol à la dose d'un comprimé par jour. En fin de cure la V.S. est à 35 %, le taux des anticorps reste positif à 1/64, les lésions cutanées s'accroissent et bien que le taux des globules blancs soit à 5.300 on passe au Cortancyl 25 mg par jour pendant 15 jours, puis à la Triamcinolone 20 mg par jour pendant 15 jours.

Cette poussée va régresser très vite, dès les premiers jours du traitement hormonal et la malade qui est revue le 22-9 est en bon état général. Seul persiste un léger érythème du visage. On continue le traitement associant Cortancyl 15 jours et Triamcinolone 15 jours.

3ème Traitement associant le Purinéthol à la Triamcinolone

du 20-10 au 3-11-62.

L'apparition d'un érythème du visage le 5-10 et d'un petit piqueté érythémateux du dos des mains qui s'accroissent progressivement fait associer le Purinéthol à la Triamcinolone en diminuant progressivement cette dernière.

Le 27-10, si l'état général est excellent, la V.S. est à 15 % ; l'état cutané est inchangé, l'érythème étant plus net sur la face et les mains.

La malade se plaint de fourmillements au niveau des doigts.

La malade reçoit du 20-10 au 3-11-62 : 3 comprimés de Purinéthol + 2 comprimés de Triamcinolone par jour,

soit une dose totale de Purinéthol de 2.100 mg (141 comprimés à 50 mg).

Bien que le taux de globules blancs soit à 6.100 on passe au Cortancyl 25 mg par jour le 3-11.

L'état général est excellent le 17-11, la V.S. est à 12 %.

Le taux des anticorps est positif à 1/64 ; les gamaglobulines sont à 18,5.

On associe le Plaquenil au Cortancyl que l'on diminue.

Le 1-12 sous ce traitement se produit une petite poussée cutanée qui tourne court. On augmente le Plaquenil en diminuant le Cortancyl.

4ème Traitement au Purinéthol du 18-12-62 au 19-2-63.

La malade n'a pu supporter le Plaquenil et on a diminué le Cortancyl. Sous ce traitement se développe une nette rechute cutanée : érythème du visage en ailes de papillon, du front, des mains, du pied droit. Elle se plaint d'un point de côté gauche, ressent une légère asthénie. La V.S. est à 19 %. Le taux des anticorps est positif à 1/64.

Elle reçoit :

du 18-12-62 au 3-2-63 : 2 comprimés de Purinéthol par jour

du 4-2-63 au 6-2-63 : 4 comprimés par jour

du 7-2-63 au 19-2-63 : 2 comprimés par jour,

soit une dose totale de 6.600 mg (132 comprimés à 50 mg)

Au 15^{ème} jour du traitement l'amélioration est nette mais moins rapide que celle survenue lors du premier traitement. L'érythème s'est éclairci mais n'a pas disparu. L'œdème des mains a augmenté. La V.S. est à 42 %, le taux des anticorps est positif à 1/8, les gamaglobulines sont à 13,9, les globules blancs sont au nombre 6.100.

Au 29^e jour l'amélioration se poursuit, le point de côté a disparu mais l'œdème des mains persiste.

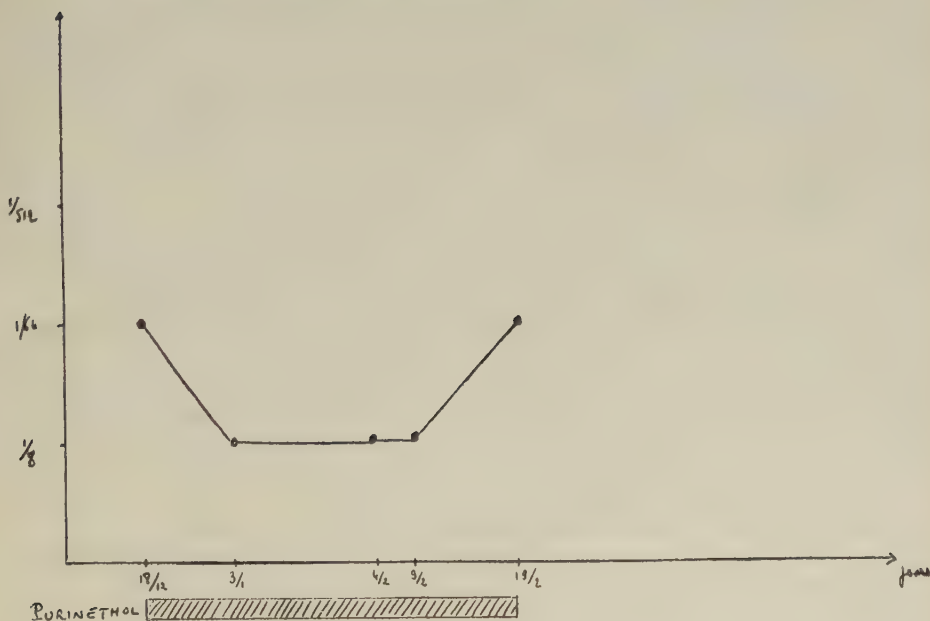
Au 35^e jour seuls les signes cutanés persistent mais apparaissent de micro-ulcérations pulpaire. On augmente le Purinéthol à 4 comprimés pendant 2 jours puis on revient à 2 comprimés par jour car elle a eu quelques nausées.

Au 42^e jour amélioration des signes cutanés, des pulpes digitales, diminution de l'œdème des doigts. Elle se plaint de dyspnée mais l'auscultation et la radioscopie sont normales.

On arrête le Purinéthol le 19-2 et on reprend le Cortancyl,

30 mg par jour, puis 25 mg par jour.

Dosage des anticorps antinucléaires.



Pendant les mois de mars et avril, l'état général reste bon dans l'ensemble avec une association de Triamcinolone et Nivaquine avec cependant 2 poussées cutanées au visage.

Le taux des anticorps est stationnaire à 1/8.

5ème Traitement au Purinéthol du 31-5-63 au 9-7-63

A l'arrêt des corticoïdes la fièvre a réapparu parallèlement avec l'asthénie. Les signes cutanés sont stationnaires sur les mains et le visage avec en plus une lésion hyperkératosique de lobule de l'oreille.

Elle reçoit :

du 31-5 au 18-6 : 2 comprimés de Purinéthol par jour

du 18-6 au 9-7 : 3 comprimés

soit une dose totale de 5.020 mg (104 comprimés à 50 mg).

Le 18-6 après quinze jours de Purinéthol, la fièvre est tombée en 3 jours, l'asthénie a disparu les lésions cutanées se sont améliorées.

La V.S.¹ est à 38 %

Le 9-7 brusque poussée cutanée pratiquement généralisée aux parties découvertes prédominant sur le visage et sur les mains, avec des éléments nouveaux sur le décolleté, les bras et même les mollets sans reprise des autres symptômes ni des signes généraux.

Seule la splénomégalie est indiscutable.

On reprend Cortancyl puis association Nivaquine Cortancyl.

Le 20-8 malade en bon état général. L'état cutané est amélioré.

Pas de splénomégalie. Traitement : association Triamcinolone-Nivaquine.

Toute la durée du 5ème traitement au Purinéthol, le taux des anticorps antinucléaires s'est maintenu positif à 1/8.

OBSERVATION N° 3.

Monsieur GON... Charles - Observation n° 827

Lupo-érythémato-viscéríte caractérisée par des manifestations cutanées, pleurales, articulaires et comitiales chez un homme de 60 ans. Sa mère est encore en relative bonne santé à l'âge de 85 ans. Son père est décédé à l'âge de 49 ans d'une grave anémie. Il est marié. Sa faible acuité visuelle l'a dispensé du service militaire.

En 1942 un décollement de la rétine droite entraîne une cécité totale. En 1947 un décollement de la rétine gauche entraîne une cécité laissant une vision à 1/50°.

L'affection semblerait avoir débuté en janvier 1961 par des arthralgies au niveau des 2 épaules, des coudes et des mains, sans caractère inflammatoire et entraînant une gêne aux mouvements, avec même blocage des épaules. Le Cortancyl n'apporte pas une amélioration notable.

En février 1961, élévation de la température à 40°, pleurésie bilatérale à liquide clair (dont les cultures et inoculations sont négatives), suivie par une congestion pulmonaire.

L'asthénie va en augmentant. Il fait 3 épisodes de comitialité avec aura et perte de connaissance de quelques secondes. L'E.E.G. montre une comitialité électrique.

Les lésions cutanées se situaient au niveau des deltoïdes et consistaient en 2 zones érythémateuses infiltrées dont l'apparition remontait d'après le malade à une vingtaine d'années.

La température était autour de 38°-38,5, la V.S. à 58 % à l'électrophorèse on notait une augmentation des α_2 (15,5) et des gamaglobulines (34,6).

Le taux des anticorps antinucléaires était positif à 1/512.

Le 9-6 à l'E.E.G. le tracé montrait un ralentissement rythmique intéressant les régions postérieures surtout du côté gauche. La sérologie était négative.

1er Traitement au Purinéthol du 23-6-62 au 13-7-62

du 22-6 au 6-7 : 3 comprimés par jour,

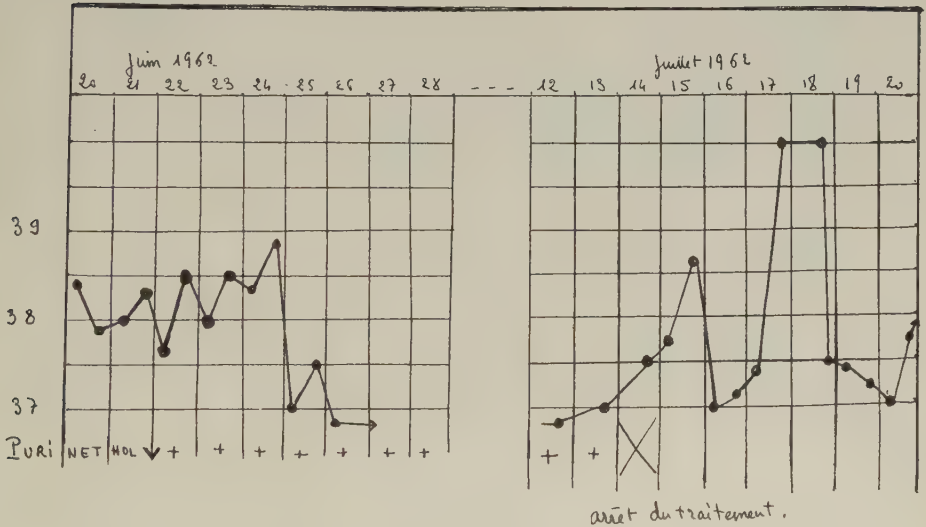
le 7-7 : 1 comprimé,

Pas de traitement les 8-7 et 9-7,

du 10-7 au 13-7-62 : 2 comprimés par jour,

soit une dose totale de 2.700 mg (54 comprimés à 50 mg)

La température :



Après 3 jours de traitement la température se normalise pour la première fois depuis des mois.

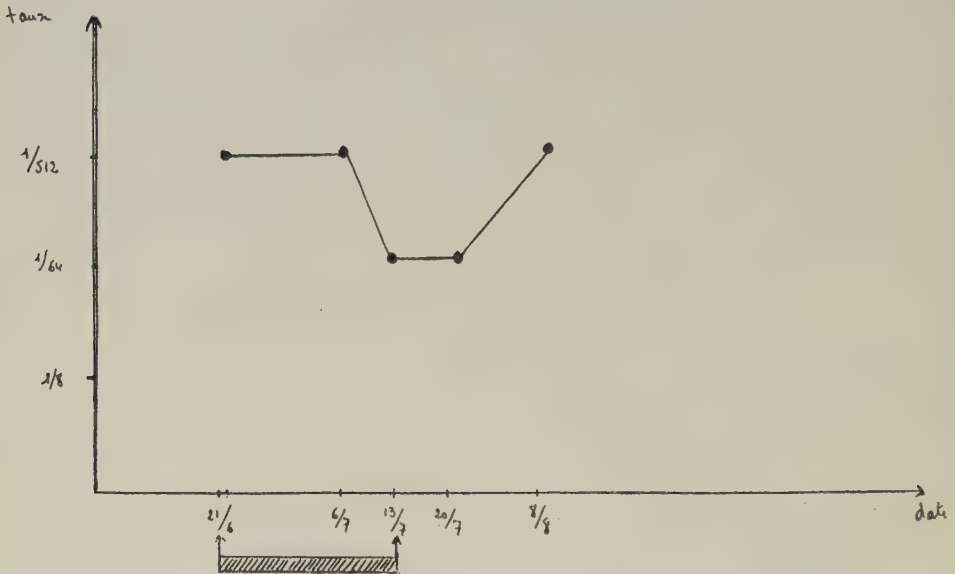
Reprise de la fièvre 3 jours après l'arrêt du traitement.

La V.S. : à de 58 % en début de traitement, elle se maintient à 55 % et se trouve à 60 % en fin de traitement.

Les α_2 et les gamaglobulines :

le 22-6	15,5	34,6
le 3-7	10	27,3
le 10-7	11	28,4

Dosage des anticorps antinucléaires.



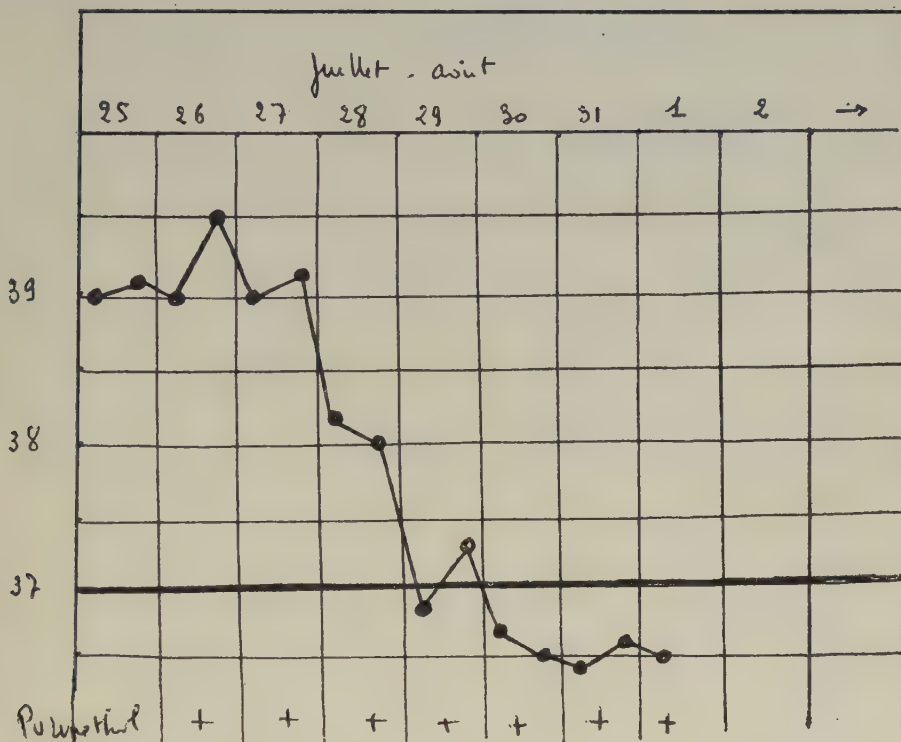
Surveillance hématologique : les globules blancs de 7.800 le 27-6 vont diminuer à 2.000 le 13-7 et même 1.500 le 16-7.

Le traitement au Purinéthol est arrêté le 13-7. Il semble que l'élévation de la température dès l'arrêt du traitement au Purinéthol était le fait d'un épisode infectieux, peut-être favorisé par l'agranulopénie et s'accompagnant d'une diarrhée intense. Mais par la suite la température est restée anormale malgré un traitement au Cortancyl de quelques jours.

2ème Traitement au Purinéthol du 26-7 au 17-8

En diminuant la dose de 2 comprimés 1/2 à 1 comprimé et en espaçant la prise tous les jours.

Dès la reprise du Purinéthol, on constate à nouveau une chute de la température dès le 3ème jour de traitement :



Toute la symptomatologie est améliorée. Les arthralgies sont diminuées avec déblocage complet de l'épaule droite, partiel de l'épaule gauche.

Les clichés radiologiques montrent une amélioration progressive légère mais indiscutable. Les tracés successifs de l'E.E.G. s'améliorent également. Seules la tachycardie, l'asthénie et l'anorexie persistent.

Sur le plan biologique : apyrexie.

La V.S. reste élevée 75 % le 4-8.

élévation des gamaglobulines à l'électrophorèse

le 17-7	19,5
le 4-8	32
le 10-8	33

les anticorps antinucléaires remontent aux taux : positif 1/512.

Il quitte le service le 18-8 et pendant un mois est au Cortancyl (15 jours - Triamcinolone (15 jours)

Le 18-9 il est revu à la consultation : les arthralgies, l'asthénie ont disparu. Il est apyretique. Persistent la tachycardie, la dyspnée d'effort, un peu de diarrhée.

Le taux des anticorps est positif 1/512.

Rémission pratiquement totale jusqu'en juin 63, avec : Cortancyl triamcinolone, puis Triamcinolone Nivaquine.

II. - LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

La bibliographie qui se rapporte directement au traitement du L.E.D. par les antimétabolites est assez courte.

Nous l'avons résumée en un tableau classant les publications suivant l'ordre chronologique de parution et dans lequel nous utilisons certaines abréviations.

Auteurs - Année	Cas traités	Produit utilisé	Effets obtenus			Relai Association
			Favorable	Nul	défavorable	
1952 PLAZA de los REYES	2	NH ²	2			R ACTH-Cortisone
1953 ROHN R.J.	5	NH ²	3	2		A Cortisone
1954 DUBOIS E.L.	24	NH ² T.E.M.	13	9	2	A Cortisone
1956 EDEUS G.	1	NH ²	1			
1960 DAMESHEK W.	8	6 MP 6 TG	8			
1961 LEE St.	1	6 MP	1			
1962 EISEN B.	2	6 TG	2			R Cortisone
1962 WASIKAKA G.	1	6 MP	1			
1962 CLEMENT F.	4	Sarcosine	3	1		R Cortisone
1963 KELLUM R.	81	NH ²	étude des effets à long terme			A Cortisone
1963 SHEARMAN R.	1	6 MP	1			A Cortisone

Lire moutarde azotée pour NH²
 Tri-éthyl-mélatamine pour TEM
 66 Mercaptopurine pour 6 MP
 6 Thioguanine pour 6 TG

PLAZA DE LOS REYES semble être le premier auteur à avoir rapporté deux cas de L.E.D. traités par de la moutarde azotée.

1^{er} Cas : Polyarthrite et polysérosite chez une femme de 44 ans avec des cellules L.E. trouvées dans le sang qui fut d'abord traitée par de l'ACTH ; mal supporté on dut l'interrompre. Une rechute importante fut traitée par une moutarde azotée, la méthyl bis chloro-éthyl-mélatamine par voie veineuse.

En une semaine se produit une rémission complète de la symptomatologie, en particulier la fièvre.

2^e Cas : Femme de 21 ans qui présentait un L.E.D. avec un symptomatologie pulmonaire et rénale et dont le traitement par la même moutarde azotée (5 mg par jour pendant 3 jours) amena une rémission rapide et durable.

Ce traitement fut envisagé après l'échec des corticoïdes.

En résumé, deux L.E.D. traités avec de bons résultats par de la moutarde azotée à la suite dans un cas d'une intolérance à l'ACTH, dans l'autre d'un échec du traitement hormonal.

ROHN R.J. et BOND W.H. essayèrent de traiter 5 malades par la moutarde azotée.

1^{er} Cas : Il s'agissait d'une jeune femme de 25 ans fébrile qui présentait de l'asthénie, une réruption cutanée, des arthralgies mobiles et un syndrome douloureux épigastrique avec vomissements. Un an auparavant elle avait fait une pleurésie. Il n'y avait pas d'atteinte rénale et on trouvait des cellules L.E. dans la moëlle osseuse. Elle fut traitée à 5 reprises avec des antimitotiques seuls ou en association avec des corticoïdes.

1^{er} Traitement : 0,4 mg de moutarde azotée par kg de poids du corps. La rémission obtenue dure 17 jours.

2^e Traitement : 15 mg de Tri-éthyl-mélatamine (5 mg, 3 jours) par voie orale. La rémission est de 13 jours.

3^e Traitement : ACTH 60 unités par jour : rémission de 213 j.

4^e Traitement : ACTH 60 unités par jour : pas de réponse favorable après 15 jours de traitement; on associe 0,3 mg par kg de poids du corps de moutarde azotée : rémission de 17 jours.

5^e Traitement : ACTH 60 unités par jour, plus 10 mg de Tri-éthyl-mélatine (5 mg, 2 jours) rémission de 10 jours et plus.

2^e Cas : Jeune femme de 28 ans avec fièvre irrégulière, éruption purpurique, douleur dans les jambes depuis 3 semaines ; antécédents d'épilepsie et de tuberculose pulmonaire encore en évolution (crachats positifs) ce qui contraindiquait la corticothérapie.

Enfin elle présentait une anémie hémolytique acquise.

Il n'y avait pas d'atteinte rénale. On trouvait des cellules L.E. dans la moëlle osseuse et le taux d'anticorps était positif à 1/512.

1^e Cure : Elle reçoit 0,2 mg par kg de poids du corps de moutarde azotée.

Rémission complète de 44 jours.

Le taux d'anticorps passe de positif à 1/512 à positif à 1/8.

2^e Cure : Rechute de tous les symptômes sauf de l'anémie hémolytique

0,2 mg par Kg de poids du corps. Rémission de 21 j.

3^e Cure : 0,3 mg par Kg de poids du corps.

Rémission de 21 jours et plus.

3^e Cas : Femme de 53 ans avec fièvre au long cours, fatigabilité, des lésions cutanées et une asthénie importante.

Elle avait des traces d'albumine, des cellules L.E. dans le sang et dans la moëlle.

1^e Cure : ACTH 100 à 160 mg par jour pendant 6 semaines suivies de cortisone pendant 2 semaines : amélioration de la température et de la lésion cutanée mais l'apparition de troubles psychiques, de convulsions et d'hyperglycémie font arrêter progressivement les corticoïdes.

On donne 0,3 mg par Kg de poids du corps de moutarde azotée suivi de 2 mg par jour de TEM, pendant 7 jours. Rémission complète de la température et des lésions cutanées.

4^e Cas : Femme de 60 ans qui se présentait dans un tableau de confusion mentale avec température élevée depuis 1 semaine ac-

compagnant une éruption généralisée. Les examens biologiques étaient normaux et on trouvait des cellules L.E. dans la moëlle.

Elle reçoit de la moutarde azotée 0,3 mg par Kg - aucun effet et de l'ACTH également sans effet
évolution terminale en 2 mois.

5° Cas : Homme de 49 ans avec fièvre, hémorragie gingivales et éruption purpurique faisant suspecter une dyscrasie sanguine. Les cellules L.E. étaient abondantes au médullogramme.

1° Cure : ACTH 60 à 100 mg par jour. Il devient asymptomatique avec une rémission complète de 300 jours mais des troubles psychiques et des désordres électrolytiques surviennent et le traitement d'entretien doit être arrêter.

2° Cure : L'apparition de dysphagie, d'arthralgies dans les mains et les genoux avec fièvre et l'élévation des cellules L.E. dans la moëlle conduisent à un essai de moutarde azotée en raison des troubles psychiques.

0,3 mg par Kg de poids du corps de moutarde azotée sont sans effet, on note cependant une petite diminution des cellules L.E.

On reprend l'ACTH : rémission de 205 jours maintenue par 10 à 20 mg par jour d'ACTH.

L'auteur conclut que l'emploi des **moutardes azotées** apporte quand elles agissent :

- une rémission très rapide de toute la symptomatologie mais plus brève que celle obtenue par les corticoïdes
- l'action se ferait par une stimulation sur l'axe pituito-hypophysaire et les glandes surrénales.

DUBOIS E.L. a traité par de la moutarde azotée 20 malades atteints de L.E. aigu et subaigu qui s'aggravaient malgré la corticothérapie.

Ceux-ci étaient répartis en 5 groupes.

1 Groupe 5 : L.E. sans atteinte rénale : 5 échecs

2° Groupe 2 : Hypertension sans altération rénale : 2 échecs

3° Groupe 2 : Hypertension avec néphropathie sans œdème : 2 échecs

4^e Groupe 6 : Syndromes néphrotiques avec petit œdème : 5 améliorations et 1 échec.

5^e Groupe 5 : Syndromes néphrotiques avec œdème important : 4 améliorations et 1 échec

plus une série de 4 malades présentant le même tableau : 4 bons résultats.

Ces malades furent traités par la méthyl bis (β chloroéthyl) amine hydrochloride et Tri-éthyl-mélamine.

Chez 4 des 5 malades avec L.E. plus syndrome néphrotique très œdémateux le fait marquant fut la reprise de la diurèse. (Ils étaient résistants aux diurétiques mercuriels ; le 5^e était dans un état terminal). Quand l'amélioration se produit tous les signes cliniques et biologiques s'améliorent sauf l'hypertension qui n'est pas modifiée.

Mais aucun des 7 patients sans atteinte rénale se sont améliorés.

Le TEM est trop toxique : 1 agranulocytose et 1 anémie aplasique fatale.

Les roses utilisées furent pour la moutarde azotée :
0,4 mg par Kg et pour le TEM 0,5 mg par Kg.

EDEUS G. rapporte 1 cas de L.E.D. chez une femme de 70 ans avec arthralgies, polysérosite, état fébrile et éruption typique sur le visage sans atteinte rénale apparente et avec des cellules L.E. dans la moëlle.

Elle est traitée par ACTH qui donne de bons résultats au début. Mais sous ACTH se développe une néphropathie avec œdème très important malgré le passage à la cortisone.

Il y associe de la moutarde azotée 13 X, 20 mg en perfusion par jour et en 4 jours s'installe une diurèse importante avec amélioration des signes rénaux (L'albuminurie passe de 3-4 g à une albuminurie microscopique) et des autres signes cliniques et la rémission dure 6 mois malgré une petite rechute en essayant de diminuer la dose de cortisone.

Une rechute mortelle se produit malgré la corticothérapie à forte dose, la moutarde azotée ne fut pas associée.

L'auteur pense à un :

Synergisme : Corticoïde-moutarde azotée et pense que l'emploi de la moutarde azotée est intéressante dans les cas stéroïdo-résistants. Il note une action sur tous les symptômes en particulier sur le rétablissement d'une diurèse importante.

DAMESHEK. W. et **SCHWARTZ R.** ont traité avec de la 6 Thio-guamines (6TG) 6 cas d'anémie hémolytique et avec de la 6 Mercaptoporine (6'MP), 8 cas de LED.

Dans les 6 cas d'anémie hémolytique : 3 succès complets, un effet partiel, une amélioration, un échec.

Dans les 8 LED, les résultats sont plus difficiles à apprécier mais les auteurs ont remarqué :

Chez un malade la chute de la température élevée, après l'échec des corticoïdes.

Chez un autre, en 2 occasions les lésions cutanées furent blanchies.

Chez 3 sur 4 qui présentaient des lésions cutanées, une amélioration. Diminution de la V.S. pendant le traitement

Les auteurs pensent que 6 MP et 6 TG agissent directement sur les cellules spécialisées dans la fabrication des anticorps.

Leur emploi est dicté par la contre-indication des corticoïdes mais ne remplace pas ceux-ci.

Ils obtinrent des rémissions prolongées qui permirent d'arrêter tout traitement.

LEE S. a traité une jeune femme de 30 ans qui présentait une fièvre au long cours avec des frissons, avec des adénopathies cervicales accompagnées de douleur dans les doigts et le poignet et une toux sèche. Depuis 6 ans adénopathies fébriles avec une fois une éruption passagère, fatigue et anémie importantes. Les tests L.E. sont positifs.

Elle est traitée d'abord par de la chloroquine 500 mg et phénylbutazone 600 mg par jour, puis par les corticoïdes (prednisone dexaméthasone, triamcinolone) qui apportent une amélioration mais un syndrome de Cushing apparaît.

Parce que les symptômes n'étaient pas contrôlés de façon satisfaisante on essaie :

6 MP 200 mg par jour (2,5 mg par Kg de poids par jour) et on arrête le traitement hormone.

Après 7 jours : aucun effet, la fièvre hectique est remplacée par une petite ascension thermique journalière.

Au 9ème jour amélioration subjective et objective sur tous les symptômes (elle se sent « marvelous »)

Elle fut traitée 12 jours et le traitement dut être arrêté car le taux des globules blancs tomba à 1.500 et elle présenta des ulcérations orales.

L'auteur retient une diminution des γ globulines et des anticorps antinucléaires (positif à 1/512 - positif à 1/32) et qu'il n'y a pas d'inhibition de la réponse primaire à une stimulation avec un antigène Brucellien.

EISEN B. essaya également de traiter 2 cas de L.E.D. avec la 6 TG.

1^{er} Cas : Un L.E. avec anémie hémolytique acquise chez un jeune de 19 ans et demi. Peu de signes cliniques si ce n'est une dyspnée d'effort, une anémie et une asthénie importante. Les préparations L.E. sont positives.

On donne de la Prednisone 80 mg par jour : amélioration suivie d'une rechute rapide suivie d'une nouvelle amélioration.

Il essaye ensuite 6 TG, 150 mg par jour pendant 2 mois : il s'ensuit une amélioration clinique et biologique.

Les tests L.E. deviennent négatifs, on arrête le traitement, une rechute survient 11 mois après, on reprend 6 TG 150 mg par jour pendant 2 mois, amélioration totale et le malade reprend sa vie normale.

2^e Cas : Chez une femme de 47 ans avec fièvre, une érythrodermie généralisée, des lésions bulleuses de la face, de la tête et du cou, une pleuropéricardite. Les tests L.E. sont positifs. Malgré 1.000 mg de prednisone par jour pendant 3 semaines : aucune amélioration. On ajoute 6 TG (150 mg par jour) l'amélioration est spec-

taculaire en 1 mois avec assèchement de la pleuropéricardite, effacement des lésions cutanées. Les tests L.E. deviennent négatifs.

La malade reprend sa vie normale mais survient une hémorragie digestive mortelle.

CLEMENT F. utilise la sarcolysine, qui est alkylant composé du groupement chloréthylamine couplé à la phénylalanine, dans 4 cas de L.E.D.

1^{er} Cas : Une femme de 58 ans qui a présenté en 1960 une polysérosite et qui se trouve en 1961 dans un état général très altéré avec une anémie hémolytique. La recherche des cellules L.E. dans le sang est positive. Elle est traitée avec de la prednisone qui apporte une lente amélioration au prix d'une importante atrophie musculaire qui doit faire interrompre le traitement. Une nouvelle poussée fébrile, avec poly-arthralgies et malaise général est traitée par la sarcolysine (10 mg par jour, pendant 5 jours). Dès les premiers jours la fièvre est les arthralgies disparaissent, l'état général est amélioré dans le mois qui suit. Cette amélioration est maintenue par un traitement ambulatoire à raison de 2 comprimés de sarcolysine par semaine.

2^e Cas : L.E.D. chez une femme de 45 ans qui a débuté par une polyarthrite subaiguë et qui se présente avec des lésions cutanées et un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale.

La corticothérapie, pendant un mois reste sans effet et le taux d'urée s'élève régulièrement. On interrompt le traitement hormonal et on fait 2 cures de sarcolysine de 50 mg chacune.

Il s'ensuit une fonte des œdèmes, une diminution du taux d'urée et une régression des lésions cutanées. Seule l'albuminurie ne se modifie pas. Les œdèmes réapparaissent 3 semaines après, nouvel échec de la corticothérapie, *exitus* probable.

3^e Cas : C'est un échec de la sarcolysine dans un L.E.D. avec symptomatologie extra rénale.

4^e Cas : Une femme de 49 ans présentait un L.E.D. avec des manifestations cutanées, cérébrales, rénales et vasculaires. Les tests L.E. étaient positifs. La sarcolysine amena un effacement spectaculaire des lésions érythémateuses du visage, la disparition des crises épileptiformes mais ni la fièvre ni la V.S. ne baissèrent. Une nouvelle poussée fut améliorée par les corticoïdes.

L'auteur pense devant ces résultats modestes mais tangibles que la sarcolysine pourrait inhiber la formation d'anticorps bien que le taux des gamaglobulines ne s'abaissent pas et qu'il pourrait s'agir, en partie tout au moins, d'un effet périphérique interférant avec la réaction antigène-anticorps ou même d'une action directe sur les tissus malades.

KELLUM R. et **HASERICK J.** ont cherché à évaluer les résultats à longue échéance du traitement par une moutarde azotée, la méchloréthamine, en comparant chez 211 malades atteints de néphropathie lupique, la survie chez 81 malades traitées avec une association corticoïdes-moutarde azotée et celle chez 130 uniquement traités par les corticoïdes.

En tenant compte des malades qui présentaient une grave atteinte rénale la mortalité est de 32 % avec une survie moyenne de 40 mois. Si on enlève ceux qui furent traités à un stade terminal, la mortalité tombe à 25 % contre 59 % chez ceux n'ayant pas reçu de moutarde azotée.

En ne comptant que les malades qui présentaient une atteinte rénale au début, la mortalité est de 21 % contre 37 %.

L'auteur conclut que l'emploi de la moutarde azotée dans les L.E. avec néphropathie semble avoir un effet à long terme intéressant.

SHEARMAN R. rapporte un cas un peu spécial.

Il a utilisé la 6 mercaptopurine chez une jeune femme de 23 ans qui présentait un L.E.D. avec des lésions cutanées et une polysérose. Elle avait un traitement d'entretien avec une association de prednisone 10 mg et 6 mercaptopurine 25 mg par jour.

Elle commença une grossesse et le traitement ne fut pas interrompu en raison de la rémission qui était obtenue. La grossesse, puis l'accouchement se déroulèrent normalement et l'enfant, un garçon, ne présenta pas de malformation à l'examen physique, ni à l'examen chromosomique.

La bibliographie qui se rapporte au traitement du L.E.D. par les antimétabolites, permet de distinguer deux périodes : la première durant laquelle les auteurs vont utiliser les moutardes azotées, et la

seconde, où sont employés des antimétabolites de synthèse plus récents dont le maniement et la surveillance sont plus aisés.

Les différents auteurs, mis à part le cas du T.E.M., jugé trop toxique, pensent que les résultats obtenus furent satisfaisants dans leur ensemble. Ils ont utilisé les antimétabolites en se basant sur la donnée théorique et sur les résultats d'abord expérimentaux, puis cliniques que les antimétabolites déprimaient la formation des anticorps.

Le mode d'action de ceux-ci n'a pu être mis en évidence. Enfin tous ces auteurs admettent que si les antimétabolites en aucune façon ne peuvent ni ne doivent supplanter le traitement hormonal, leurs indications sont limitées dans les cas où les corticoïdes sont contrindiqués, mal tolérés ou encore inefficaces.

III. - COMMENTAIRES

Les résultats thérapeutiques obtenus par nous ou retrouvés dans la littérature permettent d'envisager l'efficacité, le mode d'action, l'utilisation pratique de ce traitement.

L'efficacité dans son ensemble est indiscutable mais est variable selon les différents symptômes.

Sur le plan subjectif : les malades se sont sentis améliorés, l'asthénie et l'anorexie disparaissent chaque fois ainsi que chez 2 d'entre eux les arthralgies et les myalgies.

Sur le plan objectif : les lésions cutanées sont améliorées, non seulement les lésions récentes, apparues lors des poussées évolutives mais aussi les lésions plus anciennes qui sont moins érythémateuses. L'effet favorable sur la fièvre est beaucoup plus net, en particulier dans l'observation n° 3 où elle était rebelle à toute thérapeutique en particulier hormonale et durait plusieurs mois. A deux reprises la température se normalise après 3-4 jours de traitement. Les signes rénaux de l'observation n° 1 (alb. urée sanguine) disparaissent à plusieurs reprises. L'œdème des M.S. de l'observation n° 2 semble plus résistant mais s'il persiste il est quand même amélioré. En fin l'épanchement pleural, les tracés E.E.G. de l'observation n° 3 sont améliorés.

Sur le plan biologique : La V.S. ne semble pas influencé par le traitement et reste élevée de même que les électrophorèses qui ne sont pas ou peu modifiées en particulier le taux des gamaglobulines reste élevé malgré le traitement. Les courbes d'anticorps sont difficiles à interpréter.

Dans les 3 observations, on remarque que le taux d'anticorps baisse en début de traitement et va par la suite soit se stabiliser à un taux inférieur, soit reprendre sa valeur initiale, mais en aucun cas il ne prend une valeur supérieure en cours de traitement.

Durée d'effet

Si l'arrêt des poussées évolutives et leur amélioration progressive semblent débiter avec des délais variables pendant les premières 3 semaines de traitement, la rémission obtenue paraît être de courte durée. Mais les cures de Purinéthol étaient suivies par un traitement hormonal d'entretien, il est difficile d'apprécier la durée exacte.

En deux occasions (premiers essais de traitement des observations 1 et 2) le purinéthol ne fut pas suivi de médication hormonal, la rémission dura 17 jours et 3 jours. Ce qui correspond aux résultats trouvés par plusieurs auteurs : action rapide, rémission brève.

Mais ces malades présentaient des poussées relativement fréquentes et il ne semble pas y avoir une différence sensible entre la durée des rémissions obtenues par les corticoïdes et celles obtenues par le Purinéthol.

Mode d'action

Le mode d'action des antimétabolites est difficile à interpréter ; en principe les antimétabolites doivent déprimer le système élaborant les anticorps. L'exemple de la fièvre qui tombe en 3 jours montre que l'action du purinéthol est trop rapide pour s'expliquer uniquement par une action dépressive des anticorps (trop lente pour une action fébrifuge) et on peut penser que l'action des antimétabolites se porterait à la périphérie peut-être sur les populations cellulaires infiltrant certaines lésions.

Intérêt pratique

En raison de la toxicité, l'emploi du purinéthol nécessite une surveillance hématologique constante et par là son utilisation ne peut être envisagée d'une manière aussi prolongée que celle des corticoïdes. Il n'est pas question non plus d'envisager le remplacement du traitement hormonal par les antimétabolites. Ce traitement doit être envisagé comme un traitement soit d'attaque lors d'une poussée particulièrement sévère, soit de relai, permettant d'arrêter le traitement hormonal ou d'association permettant de diminuer la dose de corticoïde. Enfin dans les cas de contreindication de résistance, ou d'intolérance au traitement hormonal.

Noter qu'on a pu l'administrer sans accident au cours d'une grossesse.

Les malades atteints de néphrose lupique déjà importante semblent représenter pour certains auteurs une indication précise des antimétabolites. Ce type de traitement exerce en effet une efficacité certaine sur les lésions rénales. C'est la conclusion à laquelle arrivent différents auteurs, en particulier Dubois et plus récemment Kellum et Haserick qui insistent sur la prolongation de la survie dans une série importante de sujets ayant bénéficié de ce traitement. Nous avons pu noter la disparition de l'albuminurie après une cure de mercaptopurine dans notre observation numéro 1.

Les lésions rénales représentent pour beaucoup d'auteurs une contraindication au moins relative à l'emploi des corticoïdes. On est donc amené à recommander l'essai des antimétabolites plus particulièrement la 6 MP peut comporter quelques indications dans le traitement de certaines formes du L.E.D.. Il n'en est pas moins que le traitement idéal et définitif de cette maladie reste encore à trouver.

Il est difficile en fonction des résultats relativement peu nombreux d'apprécier comparativement les effets des divers antimétabolites utilisés.

La tri-éthyl-mélatamine semble devoir être exclue du fait de sa forte toxicité qui rend son utilisation peu contrôlable.

Les moutardes azotées ont surtout été utilisées il y a quelques années et la sarcolysine n'a fait l'objet que d'un très petit nombre d'essais dans ce but.

En pratique on peut estimer que sous réserves d'une efficacité démontrée de tentative conduite avec la sarcolysine, ce sont surtout la 6 thioguanine et la 6 MP qui peuvent actuellement être recommandées pour une éventuelle utilisation dans le traitement des L.E.D.

CONCLUSIONS

1°) Les conceptions pathogéniques et physiopathologiques concernant le Lupus érythémateux disséminé, maladie avec auto anticorps et auto-immunisation, ont conduit à envisager l'utilisation des antimétabolites dans le traitement de cette maladie. Ces substances ont en effet un rôle qui a été démontré expérimentalement et cliniquement : ils dépriment la production d'anticorps. Cette propriété a déjà été utilisée pour le traitement d'autres états morbides avec auto-immunisation.

2°) Nous exposons trois observations de malades atteints de Lupus érythémateux disséminé dont l'un avait une atteinte rénale. Traités par la 6 mercaptopurine, leur état s'améliora. L'action est favorable dans son ensemble - et nous retrouvons la même impression dans les observations analogues de la littérature qui sont ensuite analysées.

3°) Les modalités de l'action des antimétabolites ne se dégagent pas clairement des faits cliniques recueillis. La place des antimitotiques dans le traitement du lupus érythémateux disséminé est celle d'une suppléance des corticoïdes quand ceux-ci ne sont pas supportés ou sont contrindiqués.

Vu, le Doyen
J.-F. CIER

Le Président de la thèse
M. THIERS

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 21 Mai 1964

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- Semaine des Hôpitaux de Paris. 1962, 38, n° 1/1.
- MIESCHER P. — Immunologie expérimentale et clinique. 1959. Ed. Masson.
- DAMESHEK W. — Systemic lupus erythematosus a complexe autoimmune disorder
Annals of Int. Med. 48. 707-730.
- DEGOS R. — Lupus érythémateux aigu. Dermatologie, Paris 1953-1958. Ed. Flammarion. 217-237.
- DUPERRAT B. — Le lupus érythémateux disséminé. 1958. Ed. méd. Flammarion.
- SIGUIER F. — Les Collagénoses. 1957. Ed. Masson.
- DAMESHEK W. — Autoimmunization and antibodies. *Annals of Int. Med.* 1960, 52, 930-939.
- DAMESHEK W. — The thymus and the lymphoid proliferation. *Blood* 1962, 20, 629.
- BURNET M. F. — The immunological significance of the thymus. *Austral Ann. Méd.* 1962, 11, 79.
- BURNET M. F. — Thymus lesions in autoimmune disease of mice. *Nature.* 1962, 194, 446.
- BURNET M. F. — Autoimmune disease. Experimental and clinical. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1962, 55, 619.
- BURNET M. F. — Role of the thymus and related organs in immunity. *Br. Med. J.* 1962, 11, 807.
- FABIANI G. — La place du thymus en immunologie. *Biologie médicale* 1963, 52, n° 4, 446-491.
- BUKANTZ S. and Co. — The inhibitory effect of nitrogen mustard on the development of humoral antibodies, cutaneous hypersensitivity and vascular lesions in rabbits following injections of horse serum. *J. Lab. Clin. Med.* 1948 33, 1463-1468.
- BECKER R. — Suppression of local reactivity (Schwartzmann phenomenon) by nitrogen mustard, benzol, X ray irradiations. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1948, 69, 247-250.
- CASKEY W. — Effects of nitrogen mustard on nephrotic nephritis in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1951, 77, 105.
- SCHWAB L. — Experimental hypersensitivity in the rabbit. Effect of inhibition of antibody formation by X Ray and nitrogen mustard. *J. Exp. Med.* 1950, 91, 505.

- MANNICK J. — The effects of 6 MP on immune responsiveness of the dog. *Surgery, Gynecology and obstetric*. 1962, 114, 449-457.
- SCHWARTZ R. — Effects of 6 MP on antibody production. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1958, 99, 164.
- SCHWARTZ R. — Effect of 6 MP on primary and secondary responses. *J. Clin. Invest.* 1959, 38, 1394.
- BALDWIN M. — Effect of nitrogen mustard on clinical course of glomerulonephritis. *Arch. Int. Med.* 1953, 92, 162.
- BECKER R. — Suppression of tissue local reactivity (schwartzmann phenomenon) by NH₂, benzol, X ray-irradiations. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1948, 69, 247-250.
- GREENMANN L. — Therapy of nephrotic syndrom. *Ann. J. Des. Child.* 1955, 89, 169-181.
- MILLIEZ P. — Le traitement des syndromes néphrotiques par les moutardes azotées. *J. Urol.* 1960, 66, 203-208.
- TAYLOR R. — Treatment of the nephrotic syndrom with nitrogen mustard. *J. Lab. Clin. Med.* 1950, 36, 996.
- KELLEY V. — The nephrotic syndrom in children : clinical response to nitrogen mustard therapy. *Journal of pediatry*. 1952, 41, 505-517.
- LAGRUE G. — Traitement des syndromes néphrotiques par les moutardes azotées. *Semaine des hôpitaux de Paris*. 1961, 37, 781-789.
- LAGRUE G. — Traitement des syndromes néphrotiques par les moutardes azotées. *Path et Biol.* 1962, 10, 681, 685.
- NAVA T. — L'hypérémie azotée dans les glomérulonéphrites chroniques. *Il Policlino*. 1951, 58, 157-158.
- RIFFAT G. — Traitement des syndromes néphrotiques par les moutardes azotées. *Journal de Médecine de Lyon*. 1963, 1031, 727-739.
- RICHMOND J. — Treatment of hemolytic anemia with antimetabolites the lancet. 1963, 2, 125.
- MURRAY J. — Prolonged survival of Human Kidney Homografts by immunopressive therapy. *New. Eng. J. Med.* 1962, 268, 1315.
- WHEELER H. — Graft-host interactions after kidney slice transplantation in inbred mice. *Surg. Forum*. 1960, 11, 472.
- HUME D. — Experiences with renal homotransplantation in human. Report of 9 cases. *J. Clin. Invest.* 1955, 34, 327.
1963. Vol. 185, n° 5.
- MERRILL J. — Successful Transplantation of kidney from an human cadaver. *Jama*
- PIERCE J. — Effects of long term 6 MP treatment upon kidney homotransplants in dog. *Surgery*. 1963, 54, 124-135.

HAMBURGER. —

- DAMESHEK W., SCHAWRTZ R. — Treatment of certain « auto-immune » diseases with antimetabolites Preliminary report. - *Trans. Ass. Amer. Physicians* 73, 113, 1960.
- LEE S.L., MEISELAS L., ZINGALE B., RICHMAN S. — Effect of 6-Mercaptopurine administration on antibody production and clinical course in systemic lupus erythematosus. Report of a case. - *Arthritis and Rheumatism* 4 56, 1961.
- EISEN B., DEMIS J., CROSBY W. — Thioguanine Therapy in Systemic lupus erythematosus. Atopic dermatitis and other nonmalignant diseases. - *J.A.M.A.* 1962 179 n° 10, 145-147.
- DUBOIS E.L. — Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. - *A.M.A. Archives of Internal Medicine* 1954 1 94, 667-672.
- ROHN R., BOND W. — Some effect of nitrogen mustard and triethylene melamine in acute disseminated lupus erythematosus. - *A.M. J.M.S.C.* 1953 226, 179-190
- PLAZA de los REYES M., MONSALVE y AMERICO ANTILLO J. — 2 Cases of generalised lupus erythematosus treated with NH₂. — *Rev. Med. Chile* 1952,
- EDEUS G., SVANBORG A. — Nitrogen mustard in therapy of edematous states in L.E.D. with nephropathy. - *Nord med* 1956 55, 841.
- CLEMENT F. — Essai de traitement du L.E.D. par les antimitotiques (Sarcosine) *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1962 92 n° 43, 1361-1362.
- WASIKAK S., YAMAMOTO T., SUSUKI S., WATANABE M., MITSUTANI S., KANEMOTSU Y., YAMAMOTO Y., TUJII M. — A case with severe L.E. which showed good response to the treatment including 6-MP. - *Jap. Arch. Int. Med.* 1962 9, 255-262.
- SHEARMAN R.P., SINGH S., COOKE A.I. — S.L.E. in Pregnancy treated with MP. -
- KELLUM R., HASERICK J. — Mechlorethamine Therapy for Systemic Lupus Nephropathy. - *Arch. of Derm.* 1963, 87, 289-298.
Med. J. Aust. 50 (1), 1963 896-897.

TABLE DES MATIERES

I. — LES BASES THEORIQUES ET PRATIQUES DE L'UTILISATION DES ANTIMETABOLITES DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ	15
1) Le L.E.D. est une maladie avec autoimmunisation	15
2) Conception actuelle des maladies avec autoimmunisation ; déductions thérapeutiques	16
3) Inhibition de la production des anticorps par les antimétabolites	17
4) Essai d'application aux maladies avec autoimmunisation en dehors du L.E.D.	18
a) maladies diverses	18
b) les greffes	19
II. — LES ESSAIS DE TRAITEMENT DU L.E.D. PAR LES ANTIMETABOLITES	21
1) Contribution personnelle	21
2) Les observations de la Littérature	34
III. — COMMENTAIRES	45
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51

